



(19) Országkód

HU

MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR  
SZABADALMI  
HIVATALSZABADALMI  
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

220 630 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 99 02543  
 (22) A bejelentés napja: 1990. 12. 21.  
 (23) Módosítási előbbseg: 1994. 07. 01.  
 (30) Elsőbbségi adatok:  
 8407/90 1990. 12. 21. US  
 07/455,201 1989. 12. 22. US

(51) Int. Cl.<sup>2</sup>C 07 D 239/22  
C 07 D 239/48

(40) A közzététel napja: 1991. 06. 28.  
 (45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi  
Közlönyben: 2002. 03. 28.

(72) Feltaláló:

Daluge, Susan Mary, Chapel Hill,  
North Carolina (US)

(73) Szabadalmas:

The Wellcome Foundation Ltd., London (GB)

(74) Képviselő:

Válas Györgyné dr., DANUBIA Szabadalmi  
és Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

## Új pirimidiniszármazékok és előállításuk

## KIVONAT

A találmány tárgyát a (Q) általános képletű enantio-  
merek képezik. A képletben

R<sup>A</sup> jelentése H vagy formilcsoport, R<sup>B</sup> jelentése H,  
R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése -NHA, ahol  
A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-  
ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport, W nincs jelen, a  $\cdots$   
jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése halogénatom;  
vagy

R<sup>A</sup> jelentése formilcsoport, R<sup>B</sup> jelentése H, R<sup>3</sup> jelent-  
ése izobutiroilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése halogénatom, W  
nincs jelen, a  $\cdots$  jelölés jelentése kettős kötés és Y je-  
lentése halogénatom;  
vagy

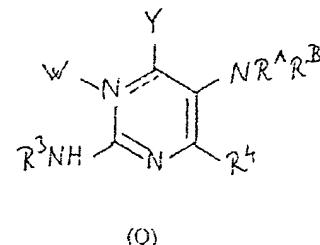
R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O, R<sup>3</sup> jelentése  
izobutiroilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése halogénatom, W nincs  
jelen, a  $\cdots$  jelölés jelentése kettős kötés és Y jelentése  
halogénatom;  
vagy

R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O, R<sup>3</sup> jelentése  
izobutiroilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése halogénatom, W jelenté-  
se H, a  $\cdots$  jelölés jelentése vegyéntékkötés és Y jelenté-  
se oxocsoport.

A találmány tárgyát képezi még a fenti (Q) általános  
képletű vegyületek azon körének előállítása, amelyben

R<sup>A</sup> jelentése H vagy formilcsoport, R<sup>B</sup> jelentése H,R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilcsoport,R<sup>4</sup> jelentése -NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy  
(1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-  
il-csoport, W nincs jelen, a  $\cdots$  jelölés jelentése ket-  
tős kötés és Y jelentése halogénatom;  
vagyR<sup>A</sup> jelentése formilcsoport, R<sup>B</sup> jelentése H, R<sup>3</sup> jelent-  
ése izobutiroilcsoport, R<sup>4</sup> jelentése halogénatom, W  
nincs jelen, a  $\cdots$  jelölés jelentése kettős kötés és Y je-  
lentése halogénatom.

A találmány szerinti vegyületek antivírális hatású  
nukleozidanalogok szintézise során hasznos interme-  
dierek.



HU 220 630 B1

A találomány tárnya a virusfertőzések kezelésére szolgáló (I) általános képletű purin-nukleozid-származékok előállításának köztitermékeiül szolgáló (Q) általános képletű enantiomer pirimidinszármazékok, valamint ezek egy szélebb körének előállítása.

Az AIDS (szervelt immunhiány szindróma) olyan, az immunrendszer gyengülésével vagy károsodásával járó betegség, amely hajlamosítja teszi az ebben szenvedő beteget végzetes opportunista fertőzésekre. Jellemzően az AIDS a T-sejtek, különösen az OKT<sup>4</sup> felületi markert hordozó segítő-indukáló alcsoport súlyosból fogásával jár együtt.

A humán immunhiány vírust (HIV) reprodukálhatóan izolálták AIDS-ben szenvedő, vagy az AIDS-t gyakorta megelőző tüneteket mutató betegekből. A HIV citopatikus, úgy tűnik, hogy különösen az OKT<sup>4</sup> markert hordozó T-sejteket fertőzi és pusztítja, és már általánossá vált az a felismerés, hogy a HIV az AIDS köröki tényezője.

Anióta felismerték azt, hogy a HIV az AIDS köröki tényezője, számos anti-HIV kemoterápiás szert javasoltak, amelyek hatékonyak lehetnek az AIDS-ben szenvedők kezelésére, így például a 4 724 232 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmban 3'-azido-3'-dezoxitimidin (amely a zidovudine nevet kapta) és gyógyászati célra alkalmas származékeit, valamint ezek human retrovírus-fertőzések, köztük az AIDS és ezzel kapcsolatos klinikai állapotok kezelésére való alkalmazását ismertetik. Vince és munkatársai [Antiviral Research, 9 (1/2), 120 (1988)] bizonyos szégyűrűs nukleozid-analógot, valamint ezek HIV elleni alkalmazását ismertetik. Ismertettek még a (±)-9-[cisz-4-(hidroximetil)-2-ciklopentenil]-guanint (NSC-614 846), amely karbovir néven is ismert [Second International Conference on Antiviral Research, Williamsburg, VA, 1988. április 10–14.].

Egy másik ilyen patogén vírus, amely világszerte jelentős következményekkel járó hatást fejt ki, a hepatitis B-vírus (HBV). Ennek előfordulása igen gyakori az ázsiai országokban, és elterjedt Afrikának Szaharától délre fekvő vidékein. A vírus kóroktanilag a primer hepatocelluláris karcinomával kapcsolatos.

Az Amerikai Egyesült Államokban jelenleg becslések szerint mintegy 500 000-1 000 000 fertőzéshordozó személy van. A fertőzéshordozóknak mintegy 25%-ában fejlődik ki a krónikus aktív hepatitis, és a betegség gyakran cirrózisig fejlődik. Becslések szerint az Amerikai Egyesült Államokban évente mintegy 5000 ember hal meg HBV-sai kapcsolatos cirrózis következtében, és feltehetőleg 1000 ember HBV-sai kapcsolatos májrák folytán. Még akkor is szükséges lesz HBV ellen hatékony vegyületek alkalmazása, ha a HBV ellen hatásos univerzális vakcina fog rendelkezésre állni. A fertőzött herdozók folyamatos nagy utánpótlását a világon mintegy 220 000 000 före becsülik, ezek számára a vaksinálás nem jelent segítséget, továbbra is ki vannak téve a HBV által kiváltott májkórok nagy kockázatának. Ez a hordezo népesség szolgál ferrásul az érzékeny egyének fertőzésének ferrásául, fenntartja a betegség előfordulását különösen a járványos területeken,

vagy a nagy rizikófaktorú csoportokban, például a kábítószerket intravénásan alkalmazók és a homoszexuálisok körében. Igen nagy szükség van hatásos vírusellenes szerekre, olyanokra, amelyek minden a krónikus fertőzések ellen hatásosak, minden a kórnak a hepatocelluláris karcinóma irányába való hatását csökkentik.

A HBV-fertőzés klinikai tünetei közé tartoznak a fejfájás, láz, rossz közérzet, émelygés, hányás, étvágyátlanság és hasi fájdalmak. A vírusreplikációt általában az immunválasz szabályozza, az ember felgyógyulása hetekig vagy hónapokig tart, de a fertőzés esetenként ennél súlyosabb lehet, állandó krónikus májinegbetegséhez vezethet, amint azt az előzőekben vázoltuk.

Az EP 242482 számú szabadalmi leírásban HSV kezelésére aikalmás purinszármazékokat ismertetnek. Ezek előállításának hasznos köztitermékeiként 2,5-diamino-4,6-dikloropirimidin-származékokat ismertetnek, ezek egyike sem tartalmaz a 2-helyzetben izobutiramidcsoport helyettesítőt.

A HU P 8900210 (B 203 755) lajstromszámú szabadalmi leírásban rák kezelésére szolgáló purinszármazékokat írnak le. Ezek előállításának köztitermékeiként 2,5-diaminopirimidin-származékokat említenek.

Temple, C. és munkatársai a J. Org. Chem., 40 (21), 3141–3142 szakirodalmi helyen 2,5-diamino-4,6-dikloropirimidin előállítását ismertetik.

A fent hivatkozott anterioritások egyikében sem tesznek említést, még utalást sem a találomány körébe tartozó pirimidin-2-izobutiramid-származékokról.

A 349 242 számú európai szabadalmi bejelentésben 6-helyettesített purin-karbociklusos nukleozidokat ismertetnek, valamint ezek alkalmazását gyógyászati kezelésben, különösen HIV- és HBV-fertőzések kezelésében. Ezek között a vegyületek között található a (±)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol és a (±)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol, azaz minden kettő enantiomerjeinek racém elegye formájában.

A fenti két vegyületi egyedi, elklüönített enantiomerjei és ezek gyógyászati célra alkalmas származéka előnyös vírusellenes aktivitással bíró szerek, különösen hatásosak HIV- és HBV-fertőzések esetén, citotoxikus hatásuk alacsony és/vagy a fenti aktivitással bíró más vegyületek előállításának hasznos köztitermékei.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek képletében R jelentése ciklopropil-amino- vagy N-ciklopropil-N-metil-amino-csoport, és A jelentése a 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációja – valamint ezen vegyületek 1–18 szénatomos alkil-, foszfát-, aminosav vagy 2,3-di(6–24 szénatomos acil)-glycerin-észterei, sói és előbbi észtereknek sói. Ezek a vegyületek és előbbi származékaik egy enantiomer formájában vannak jelen lényegében minden a másik enantiomertől (például 10 tömeg% alatti, előnyösen 5 tömeg% alatti mennyiséget tartalmaznak belőle).

Az (I) általános képletű vegyületek az (IA) és (IB) konfigurációinak megfelelők lehetnek – a képletben R jelentése az előzőekben megadott.

Az (I) általános képletű vegyületek enantiomer formái, amelyek a másik enantiomertől lényegében mentesek, a következők:

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol

(1R,4S)-cisz-4-[2-amino-6-(N-ciklopropil-N-metil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol.

Az (I) általános képletű vegyületekre, előállításukra, gyógyászati hatásukra és gyógyászati alkalmazásukra vonatkozó további kitanás és adatak az egyidejűleg benyújtott 219 454 lajstromszámú magyar szabadalmi leírásban találhatók, amelyet leírásunkba referencia-ként építünk be.

Az (I) általános képletű enantiomer vegyületek és származékaik előállításához alkalmazott enantiomer ki-indulási anyagok és prekurzorai mindenkoréig lényegében a másik enantiomertől mentes enantiomer formájában van jelen (az enantiomertől mentes megjelölésen az előzőekben az (I) általános képletű vegyületekre leírt mértéket értjük).

Az (I) általános képletű vegyületek előállíthatók többek között egy (II) általános képletű enantiomer vegyület – a képletben A jelentése az előzőekben megadott, Z jelentése klorépocsport, ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal való reagáltatásával, és kívánt esetben a következő átalakítási műveletek kö-zül kívánt sorrendben egy vagy kettő végrehajtásával:

i) egy kapott (I) általános képletű vegyület sóva, az előzőekben megjelölt alkil-, foszfát-, aminosav- vagy zsírsavészterre vagy az előbbi észterek sójává való alakításával, vagy

ii) egy fenti só, észter vagy észter sója formájában kapott (I) általános képletű vegyület (I) általános képletű vegyületté vagy annak más fenti származékává való alakításával.

Az eljárás bármely ismert módon végrehajtható, például egy olyan (II) általános képletű vegyületet, amelyben Z jelentése például halogénotom, így klóratom, egy megfelelő aminnal, például ciklopropil-aminnal vagy N-ciklopropil-N-metil-aminnal reagáltatva, előnyösen az amin feleslegét alkalmazva, előnyösen visszafolyató hűtő alatt végzett forralás mellett vagy 50 °C-t meghaladó hőmérsékleten, előnyösen szerves oldószer, például metanol vagy etanol jelenlétében, így az előzőekben megadott R aminocsoport vegyületére való bevitelével.

Az eljárás kiindulási anyagként alkalmazott (II) általános képletű vegyületek előállíthatók például az olyan megfelelő találmány szerinti új (Q) általános képletű enantiomer vegyületnek, amelynek képletében

R<sup>A</sup> jelentése H vagy formilcsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>C</sup> jelentése izobutiroilcsoport,

R<sup>D</sup> jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjá 2-ciklopentén-1-metol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a  $\equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénotom,

vagy reakcióképes származékának hangyasavval vagy reakcióképes származékával való reagáltatásával, majd 5 az R<sup>3</sup> amino-védőcsoport eltávolításával.

A Q általános képletű új enantiomer vegyületek előbbi körén kelt különösen jelentősek azok, amelyekben R<sup>2</sup> jelentése formilcsoport.

Az előzőekben előnyöként jelölt (1S,4R)-cisz-4-[2-amino-6-ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállításának különösen előnyös (Q) általános képletű kiindulási anyaga az

(1R,4S)-cisz-N-[4-klór-5-formamido-6-[-4-(hidroximetil)-2-ciklopentén-1-il/-amino]-2-pirimidinil]-izobutiroilcsoport.

A kiindulási anyagként alkalmazott találmány szerinti olyan (Q) általános képletű enantiomer vegyületek, amelyekben

R<sup>A</sup> jelentése H vagy formilcsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>C</sup> jelentése izobutiroilcsoport,

R<sup>D</sup> jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a  $\equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénotom

előállíthatók például egy olyan (Q) általános képletű vegyületnek, amelyben

R<sup>A</sup> jelentése formilcsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>C</sup> jelentése izobutiroilcsoport,

R<sup>D</sup> jelentése halogénotom,

W nincs jelen,

a  $\equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénotom,

vagy reakcióképes származékának egy (VIIIA) vagy (VIIIB) képletű enantiomer vegyüettel való reagáltatásával.

A fenti, ugyancsak a találmány körébe tartozó reakció előnyösen bázis, például tercier-amin, így trietilamin vagy trimetil-amin jelenlétében, előnyösen szerves oldószerben, például dimetoxi-etánban vagy etanolban hajtjuk végre.

A megfelelő enantiomer konfigurációjú (VIIIA) vagy (VIIIB) képletű vegyületet a megfelelő racém vegyület, például  $(\pm)$ -4-amino-2-ciklopentén-1-metanolnak optikailag aktiv karbonsavval, például dibenzoz-D-borkosavval való komplexszé alakításával, majd 45 a kapott diiszteromer sűk frakcionált kristályosításával állítjuk el. Más eljárás szerint alkalmazhatunk enzimes rezolválást, például a J. Med. Chem. 30, 746 (1987) és a J. Med. Chem. 28, 1385 (1985) szakirodalmi helyeken leírt módon.

A találmány szerint olyan (Q) általános képletű vegyületek előállításának kiindulási anyagaként amelyekben

R<sup>A</sup> jelentése H vagy formilcsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>C</sup> jelentése izobutiroilcsoport,

R<sup>3</sup> jelentése –NHA, ahol A jelentése (1S,4R) vagy (1R,4S) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanol-4-il-csoport,

W nincs jelen,

a ---- jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

alkalmazott új, ugyancsak a találmány körébe tartozó olyan (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>A</sup> jelentése formílescsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a ---- jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

ismert eljárások alkalmazásával állíthatók elő, például egy olyan (Q) általános képletű vegyület, amelyben

R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a ---- jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom --

redukálásával, amelynek során a nitroscsoport aminocsoporttá alakul, és a kapott aminocsoportnak formamidoescsoporttá való alakításával, amelyet például hangyasav/ecetsavanhidrid reagens alkalmazásával végezünk. Az olyan (Q) általános képletű vegyületek előállítására szolgáló fenti eljárás, amelyekben

R<sup>A</sup> jelentése formílescsoport,

R<sup>B</sup> jelentése H,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a ---- jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

ugyancsak a találmány körébe tartozik.

Azok a (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W nincs jelen,

a ---- jelölés jelentése kettős kötés és

Y jelentése halogénatom,

ugyancsak újak és a találmány körébe tartoznak. Ismert eljárással állíthatók elő, így egy olyan (Q) általános képletű vegyület halogénezésével, amelyben

R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W jelentése H,

a ---- jelölés jelentése vegyértékkötés és

Y jelentése oxocsoport,

például foszför-oxi-kloriddal való reagáltatásával nyerhetők.

A fenti (Q) általános képletű vegyületek, amelyekben

R<sup>A</sup> és R<sup>B</sup> mindegyikének jelentése O,

R<sup>3</sup> jelentése izobutiroilescsoport,

R<sup>4</sup> jelentése halogénatom,

W jelentése H,

a ---- jelölés jelentése vegyértékkötés és

Y jelentése oxocsoport,

5 is újak és a találmány részért képezik. Ismert módon állíthatók elő, például egy (XI) általános képletű vegyületnek – a képletben R<sup>4</sup> jelentése az előzőekben megadott – az amino-védőcsoport bevitelére alkalmas reagenssel való reagáltatásával, például egy megfelelő karbonsavval vagy annak funkciós származékával, például izovajsavanhidriddel való reagáltatással. A (XI) általános képletű vegyületek a megfelelő (XII) általános képletű vegyület – a képletben R<sup>4</sup> jelentése az előzőekben megadott – nitrálásával állíthatók elő.

10 15 A találmány szerinti (Q) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek a következők:

N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid;

N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid és

20 N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid.

A következőkben a találmány példákban mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül. A példákban az optimális forgatóképességet a nátrium D vonalára (589 nm) vonatkoztatva, 20 °C hőmérsékleten adjuk meg.

25 1. referenciapélda

(1S,4R)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartarár előállítása

30 14,88 g, 0,073 mol, a 4 268 672 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalom szerint előállított (±)-cisz-4-acetamido-ciklopent-2-én-metil-acettát, 46,19 g, 0,146 mol bárium-hidroxid-oktahidrát és 300 ml víz elektrogénáz-atmoszférában visszafolyató hűtő alatt

35 18 órán át forraljuk. A kapott oldatot szén-dioxiddal sérlegesítjük. A csapadékot vizzel, majd etanoljal mosunk. Az egyesített mosósolyadék-szűrleteket szirupá pároljuk be [(±)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol ecet-savas sój], majd a kapott anyagot feleslegben lévő Amberlite IRA-400 (OH<sup>-</sup>) gyantával vízben keverve szabad aminná alakítjuk. A gyantát kiszűrjük, vizzel mosunk, a mosósolyadék szűrleteit bepárolva halványsárga szirupot nyerünk, amelyet részletekben hozzáadtunk etanol lepárlásával száritunk. 2,26 g, 20.0 mmol ilyen aminmintát és 3,62 g, 10,0 mmol 99%-os dibenzoil-D-borkősavat (Aldrich) 35 ml meleg abszolút etanolban oldunk. Az oldathoz mintegy 150 ml forrásban lévő acetitonitrit adunk a zavarosodási pontig, majd az oldatot hagyjuk lassan szabahőmérsékletre hűlni. A képződő fehér tüket azonos oldószerkombinációból háromszor átkristályosítjuk, így 37%-os hozzámmal 1,07 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér lemezek formájában. A termék olvadáspontja 160–162 °C, [α]<sup>20</sup><sub>D</sub> +66,9°, [α]<sup>20</sup><sub>436</sub> +165°, [α]<sup>20</sup><sub>365</sub> +325°, (c=0,28, metanol). A kapott só Rtg-sugár krisztallográfias vizsgálatával lehetővé vált a kation abszolút konfigurációjának a D-dibenzoil-borkősav-dianion konfigurációjának ismeretében való rögzítése. Ez a só a C2 téralakzatban kristályosodik egy C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>NO-kationnal, és 1/2 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>O<sub>8</sub> dianionnal aszimmetriás egysékként.

45 50 55 60

Elemzési eredmények a  $C_6H_{11}NO.1/2$  ( $C_{18}H_{14}O_8$ ) képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;  
talált: C % = 61,56, H % = 6,24, N % = 4,74.

*2. referenciaiapélda*

*(1R,4S)-4-Amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-L-tartárat előállítása*

A cím szerinti sót az 1. referenciaiapéldában leírt módon állítjuk elő és kristályosítjuk, azzal az eltéréssel, hogy dibenzoil-L-borkásavat alkalmazunk. Etanol és acetantril elegyéből végzett háromszori átkristályosítás után 34%-os hozzámmal 1,00 g cím szerinti vegyületet nyerünk fehér ímezek formájában. Olvadáspont: 160–162 °C;  $[\alpha]_{D}^{20}$  = 68,2°,  $[\alpha]_{436}^{20}$  = 169°,  $[\alpha]_{365}^{20}$  = 333°, (c = 0,24, metanol).

Elemzési eredmények a  $C_6H_{11}NO.1/2$  ( $C_{18}H_{14}O_8$ ) képlet alapján:

számított: C % = 61,63, H % = 6,21, N % = 4,79;  
talált: C % = 61,59, H % = 6,21, N % = 4,76.

*3. referenciaiapélda*

*(±)-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-[(4-hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinilj-acetamid előállítása*

N-(5-Amino-4,6-diklór-pirimidin-2-il)-acetamidot [J. Org. Chem. 40, 3141 (1975)] formilezünk oly módon, hogy 0,75 g, 3,4 mmol fenti vegyület 20 ml acetávanhidridben készült oldatához 20 ml 96%-os hangasavat adunk. A kapott oldatot 25 °C hőmérsékleten 1 órán át keverjük, majd bepároljuk, így 91%-os hozzámmal 0,77 g N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot nyerünk cserszinű por formájában. Az anyag szerkezetét  $^1H$ -NMR és tömegspektrum adatai alapján erősítjük meg. 840 mg, 3,37 mmol kapott cserszinű port, 940 mg, 8,2 mmol ( $\pm$ )-cisz-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolt és 0,80 g, 8,0 mmol trietil-aminit 50 ml etanolban olajfűrdőn, nitrogéngáz-atmoszférában 70–80 °C hőmérsékleten tartunk 50 percen át, majd bepároljuk. A kapott sótét színű olajat szilikagélen kromatografsáljuk. A cím szerinti vegyületet 5%-os metanol – kloroform eleggyel eluáljuk, 840 mg összibarack színű szilárd habot nyerünk. Ezt az anyagot metanolból kristályosítva 52%-os hozzámmal 575 mg fehér, szemcsés terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 189–193 °C.  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ ): δ 10,23 (széles, 1,0, NHAc), 9,3 (széles, 1,0, NHCHO), 8,15 és 7,90 (mindkettő s, összesen 1,0, HC=O két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 7,42 és 7,22 (mindkettő d, J = 8,3, összesen 1,0, CH-NH két konformerből, a csúcsok 60 °C-on egybeolvadnak), 5,9 és 5,7 (mindkettő m, 2,0, CH=CH), 5,05 (m, 1, CH-N), 4,73 (m, 1, OH), 3,39 (m, 2, CH<sub>2</sub>OH); 2,72 (m, 1, CH), 2,40 (m, 1, 1/2 CH<sub>2</sub>), 1,36 (m, 1, 1/2 CH<sub>2</sub>).

Elemzési eredmények a  $C_{13}H_{16}N_5O_3Cl$  képlet alapján:  
számított: C % = 47,93, H % = 4,95, N % = 21,50,  
Cl % = 10,88;  
talált: C % = 47,99, H % = 4,96, N % = 21,42,  
Cl % = 10,96.

*4. referenciaiapélda*

*(±)-cisz-4-[2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállítása*

A 2. referenciaiapélda cím szerinti vegyületéből

5 0,91 g, 2,79 mmol mennyiséget 1 ml száraz DMF-ban oldunk. Az oldathoz 10 ml trietil-ortoformiatot és 0,29 ml, 3,4 mmol etánszulfonsavat adunk, majd 24 órán át 65 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot sziruppá pároljuk be, a szirupot 15 ml 1 n hidrogénekloridban oldjuk, és 3 órán át keverjük. Az elegy pH-ját 5 n nátrium-hidroxiddal 7-re állítjuk, majd a kapott elegyet (olaj képződik) izopropanol és kloroform 1:3 arányú elegyének 3 x 100 ml-ével extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat magnézium-szulfátban száritjuk, majd bepároljuk, így 0,93 g vörös, üvegszerű anyagot nyerünk. A kapott üvegszerű anyagot 20 ml metanolban feloldjuk, és 2 ml ciklopropil-aminnal Parr-bombában 18 órán át 70 °C hőmérsékleten tartjuk. A kapott oldatot bepároljuk, és a nyert sótét, üvegszerű anyagot szilikagélen adszorbeáljuk. Eluensként 7%-os metanol-etyl-acetát elegyet alkalmazunk, így 19%-os hozzámmal 148 mg cím szerinti vegyületet nyerünk fehér por formájában, amelyet acetonitrillel eldörzsölünk. A kapott termék  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )-adatai:

10 8,056 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil CH<sub>2</sub>); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil-CH<sub>2</sub>); 2,85 (m, 1, 1'-H); 3,02 (m, 1, ciklopropil CH-NH); 3,43 (m, 2, CH<sub>2</sub>OH); 4,71 (t, 1, CH<sub>2</sub>OH); 5,40 (m, 1, 4'-H); 5,77 (s, 2, NH<sub>2</sub>), átlapoló 5,84 (m, 1, =CH<sub>2</sub>); 6,09 (m, 1, =CH); 7,23 (d, 1, NH-CH); 7,58 (s, 1, purin-8-H).

15 5. referenciaiapélda

*(+)-(1R,4S)-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-[(4-hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il]-amino]-2-pirimidinilj-acetamid előállítása*

20 2,76 g, 9,02 mmol, az 1. referenciaiapélda szerint előállított (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartáratot 20 ml vizben oldunk, és 65 ml hidroxid formájú Amberlite 1A–400 anioncserélő gyantával töltött oszlopra visszük. Az oszlopot vízzel moszik. A lúgos frakciókat egyesítjük, és olajjá pároljuk be, az olajat a hozzáadott abszolút etanol lepárlásával, majd 66,7 Pa nyomáson száritjuk, így 1,2 g (1S,4R)-4-amino-2-ciklopentén-1-metanolt nyerünk halványsárga olaj formájában, amely levegőn gyorsan sötétedik. Az anyagot azonnal felhasználjuk. Az olajat 5 ml etanolban oldjuk, és hozzáadjuk 2,07 g, 8,31 mmol, a 3. referenciaiapélda szerint előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-acetamidot és 2,50 g, 24,8 mmol trietil-amin tartalmazó oldathoz. A kapott sótét színű eldatot nitrogéngáz-atmoszféra alatt olajfűrdőben 50 percig 75–80 °C hőmérsékleten tartjuk. Ezután az oldatot sziruppá pároljuk be, majd a szirupot szilikagél oszlopra visszük. A cím szerinti vegyületet 3–5%-os metanol – kloroformleggyel eluáljuk. Így 54%-os hozzámmal 1,59 g halványsárga szilárd habot nyerünk, amelynek  $^1H$ -NMR adatai azonosak a kristályosított mintáéval. Hyen mintát etanolból kristályosítunk, fehér granulumokat nyerünk, amelyeknek olvadáspontja 194–195 °C.  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )-adatai azonosak

25 35 40 45 50 55 60

a 3. referenciapélda cím szerinti vegyületének hasonló adataival;  $[\alpha]^{20}_{D} +2,7^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{D,78} +3,6^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{D,46} +2,9^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{D,46} -2,5^\circ$ ,  $[\alpha]^{20}_{D,65} -41,2^\circ$  ( $c=0,238$ , metanol).

#### 6. referenciapélda

*(-)-(1S,4R)-cisz-(2-Amino-6-kiór-9H-purin-9-il)-2-ciklopentén-1-metanol előállítása*

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 1,15 g, 3,53 mmol mennyiséget 45 ml dietoxi-metil-acetátaban nitrogéngáz-atmoszféra alatt 3,5 órán át visszafolyató hűtő alatt enyhén forralunk. A kapott halványsárga oldatot 66,7 Pa nyomáson sárga sziruppá pároljuk be. A szirupot 50 ml 1 n hidrogén-kloriddal 1 órán át keverjük. Az oldatot nátrium-hidrogén-karbonáttal semlegesítjük, és szárazra pároljuk. A visszamaradó szilárd anyagot metanolban extraháljuk, és a metanolban oldható anyagot szilikagéloszlopra visszük. Az oszlopról 10%-os metanol – etil-acetát-eleggyel elúáljuk a cím szerinti vegyületet. 78%-os hozammal 730 mg halványsárga, szilárd habot nyerünk. A termék  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )-adatai:  $\delta$  1,63 és 2,61 (m, 2,  $\text{CH}_2$ ); 2,87 (m, 1, 1'-H); 3,44 (d, 2,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5,44 (m, 1,  $\text{CH-N}$ ); 5,89 (m, 1, =CH); 6,14 (m, 1, =CH); 6,82 (széles s, 2,  $\text{NH}_2$ ); 8,02 (s, 1, 8-H); ( $\text{CH}_2\text{OH}$  nem látható a  $\text{H}_2\text{O}$  csúcs alatt).  $[\alpha]^{20}_{D} -114,9^\circ$  ( $c=0,26$ , MeOH).

#### 7. referenciapélda

*(-)-(1S,4R)-cisz-4-[2-Amino-6-(ciklopropil-amino)-9H-purin-9-il]-2-ciklopentén-1-metanol előállítása*

Az 5. referenciapélda cím szerinti vegyületéből 560 mg, 2,11 mmol mennyiséget 12 ml metanolban 2,4 ml ciklopropil-aminnal Parr-bombában 17 órán át 78 °C hőmérsékleten tartunk. Ezután az elegyről az oldószeret lepároljuk, és a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk. A cím szerinti vegyületet 5–7%-os metanol – etil-acetát-eleggyel elúáljuk. 59%-os hozammal 367 mg szintelen, szilárd habot nyerünk. A termék  $^1\text{H-NMR}$ -adatai (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  0,56 és 0,63 (2m, 4, 2-ciklopropil  $\text{CH}_2$ ); 1,56 és 2,60 (2m, 2, ciklopentenil- $\text{CH}_2$ ); 2,85 (m, 1, 1'-H); 3,02 (m, 1, ciklopropil  $\text{CH-NH}$ ); 3,43 (m, 2,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4,71 (t, 1,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 5,40 (m, 1, 4'-H); 5,77 (s, 2,  $\text{NH}_2$ ), átlapoló 5,84 (m, 1, =CH<sub>2</sub>); 6,09 (m, 1, =CH); 7,23 (d, 1,  $\text{NH-CH}$ ); 7,58 (s, 1, purin-8-H).  $[\alpha]^{20}_{D} -59,0^\circ$  ( $c=0,28$ , MeOH).

#### 1. példa

*N-(4-Klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása*

6-Klór-5-nitro-izocitozint [J. Chem. Soc. 5041 (1960); J. Org. Chem., 40, 3141 (1975)] védőcsoporttal látunk el oly módon, hogy a 14,88 g, 78,09 mmol fonti sárga, szilárd anyagot 250 ml izobutánsavahidrid és 3–4 csepp tömény kénsav jelenlétében 1 órán át 100 °C hőmérsékleten tartunk. A kapott oldathoz 100 ml vízmentes metanolat adunk, az elegyet 50 °C hőmérsékleten fej őrön át keverjük, majd eredeti térfogatának harmadára pároljuk be. A cím szerinti vegyületet az elegyből kiszűrjük, így 74%-os hozammal 14,97 g halvány-

sárga kristályos anyagot nyerünk. A termék olvadáspontja 196–199 °C (bomlik).  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,12 (d,  $J=6,9$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2,75 (m,  $J=6,9$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 12,41 (széles s, 1H).

5 Elemezési eredmények a  $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_4\text{O}_4\text{Cl}$  képlet alapján: számított: C % = 36,87, H % = 3,48, N % = 21,50, Cl % = 13,60; talált: C % = 36,94, H % = 3,48, N % = 21,44, Cl % = 13,53.

10

#### 2. példa

*N-(4,6-Diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása*

Az 1. példa cím szerinti vegyületéből 10,0 g, 38,37 mmol mennyiséget 200 ml foszfor-oxi-kloridban, 3–4 csepp N, N-diethyl-anilin jelenlétében nitrogéngáz-atmoszférában 5 órán át visszafolyató hűtő alatt forralunk.

20 Az oldatot ezután szobahőmérsékletre hűtjük, szárazra pároljuk, és a visszamaradó szirupot 200 ml hideg, mintegy –10 °C hőmérsékletű metilén-kloridban oldjuk. A szerves fázist 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal erőteljes keverés mellett reagáltatjuk, és az elegy hőmérsékletét 5 °C hőmérsékletet alatt tartva részletekben szilárd nátrium-hidrogén-karbonátot adagolunk a pH 5 és 7 közötti értékre való beállítására. A fázisokat szétválasztjuk, a vizes fázist metilén-kloriddal extraháljuk, az egyesített szerves fázisokat fázisszeparáló papíron szűrjük, bepároljuk, majd vákuumban szárazra pároljuk, így 72%-os hozammal 7,71 g cím szerinti vegyület nyerünk sárgásfehér, szilárd anyag formájában.

25 25 A termék kellően tiszta ahhoz, hogy ebben az állapotában alkalmazzuk a következő lépésben. Hexán és metilén-klorid elegyéből való átkristályosítással készítünk analitikai mintát. Az átkristályosított termék jellemzői: Olvadáspont: 166–169 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,09 (d,  $J=6,9$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2,79 (m,  $J=6,9$  Hz, 1H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 11,61 (s, 1H).

30 Elemezési eredmények a  $\text{C}_8\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_3\text{Cl}_2$  képlet alapján: számított: C % = 34,43, H % = 2,89, N % = 20,08, Cl % = 25,41;

40

talált: C % = 34,53, H % = 2,89, N % = 20,02, Cl % = 25,40.

#### 3. példa

*N-(4,6-Diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid előállítása*

220 ml abszolút etanolt és 10,0 g (nedves tömeg), előzetesen 27,6 kPa hidrogéngáznyomáson 10 percig rátott Raney-nikkel-katalizátor tartalmazó Parr-lombikba a 2. példa cím szerinti vegyületéből 6,77 g, 24,26 mmol mennyiséget mérünk. Az elegyet 1 órán át 27,6 kPa hidrogéngáz-nyomáson rázzuk, majd celiten szűrjük, és a szűrlejet bepároljuk. A kapott sárgásfehér szilárd anyagot vákuumban éjszakán át száritjuk. Ezt a szilárd anyagot 0 °C hőmérsékleten 250 ml 1,2-diklóretánnal keverjük össze. Az elegyhez 30 ml ecetsavahidridet, majd 30 ml hangyasavat adunk cseppeként, nitrogéngáz-atmoszférában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának felére bepároljuk, és toluollal való azeotrop desztill-

45

50

55 A szilárd anyagot 0 °C hőmérsékleten tartva 1 órán át 27,6 kPa hidrogéngáz-nyomáson rágunk, majd celiten szűrjük, és a szűrlejet bepároljuk. A kapott sárgásfehér szilárd anyagot vakuumban éjszakán át száritjuk. Ezt a szilárd anyagot 0 °C hőmérsékleten 250 ml 1,2-diklóretánnal keverjük össze. Az elegyhez 30 ml ecetsavahidridet, majd 30 ml hangyasavat adunk cseppeként, nitrogéngáz-atmoszférában. A kapott elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük, majd eredeti térfogatának felére bepároljuk, és toluollal való azeotrop desztill-

lálás révén eltávolítjuk a visszamaradó hangyasav/acet-savat. A nyerterméket metanoljal oldörzsölve 73%-os hozammal 4,92 g cím szerinti vegyületet nyerünk piszkosfehér szilárd anyag formájában. Olvadáspont: 206–209 °C (bomlik);  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1,08 (d,  $J=6,8$  Hz, 6,0 ( $\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 2,74 (m,  $J=6,8$  Hz, 1,0 ( $\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ), 8,18 (d,  $J=10,3$  Hz) és 10,26 (széles s) [összesen 1,0.  $\text{NHCHO}$  két konformerból], 11,17 (széles s, 1,0).

Elemzési eredmények a  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cl}_2$  képlet alapján: 10 számított: C % = 39,01, H % = 3,64, N % = 20,22, Cl % = 25,59; talált: C % = 39,13, H % = 3,68, N % = 20,12, Cl % = 25,67.

4. példa

(+)-{( $1R,4S$ )-cisz-N-[4-Klór-5-formamido-6-[(4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il)-amino]-2-pirimidinil]-izobutiramid előállítása

2,44 g, 8,15 mmol, az 1. referenciapélda szerint előállított ( $1S,4R$ )-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol-dibenzoil-D-tartáratot 20 ml 90%-os etanolban oldunk, és az oldatot 30 ml hidroxil formájú Amberlite IRA-400 gyantával töltött, azonos oldószerrel előmosott oszlopra visszük. A 90%-os etanoljal való eluáláskor kapott bázikus frakciók bepárlásával és a toluol – etanol lepárlása után 1,4 g ( $1S,4R$ )-4-amino-2-ciklopentén-1-metanol marad vissza halványsárga olaj formájában. Ezt az olajat azonnal kondenzáljuk 2,26 g, 8,15 mmol, a 3. példa szerint előállított N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramiddal, a reagáltatást 100 ml 1,2-dimetoxi-etánban, 2,3 ml, 16,3 mmol triethyl-aminnal 95–110 °C hőmérsékleten 1,5 órán át végezzük. A kapott oldatot sötétsárga sziruppá pároljuk be, amelyet szilikagélen kromatografiálunk. Az eluálást 5–7,5%-os metanol – kloroform eleggyel végezzük, így 84%-os hozammal 2,45 g halványsárga szilárd anyagot nyerünk.

Az anyagból egy mintát acetonitrilben kristályosítunk, így a cím szerinti vegyületet finom fehér kristályok formájában nyerjük. A termék olvadáspontja 40 194,5–195,5 °C.  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,21 (s, 1,  $\text{NHCOCHMe}_2$ ), 9,29 (s, 1,  $\text{NHCHO}$ ), 8,12 (s, 1,  $\text{CHO}$ ), 7,18 (d,  $J=7,9$ , 1,  $\text{CHNH}$ ), 5,8 és 5,7 (mindkettő m, 2,  $\text{CH}=\text{CH}$ ), 5,08 (m, 1,  $\text{CHN}$ ), 4,71 (t,  $J=5,06$ , 1,  $\text{OH}$ ), 3,37 (m, 2,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 2,9–2,6 (m, 2,  $\text{CHMe}_2$  és 45  $\text{CH}$ ), 2,40 (mm, 1, 0,5 $\text{CH}_2$ ), 1,33 (m, 1, 0,5 $\text{CH}_2$ );  $[\alpha]^{20}_D + 4,4^\circ$   $[\alpha]^{20}_{365} - 20,7^\circ$  ( $c=0,237$ ,  $\text{MeOH}$ ).

Elemzési eredmények a  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{ClO}_3$  képlet alapján: 50 számított: C % = 50,92, H % = 5,70, N % = 19,79, Cl % = 10,02; talált: C % = 50,67, H % = 5,78, N % = 19,62, Cl % = 9,92.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. A Q általános képletű enantiomer vegyületek, a képleteiben

$R^A$  jelentése H vagy formilesopori,

$R^B$  jelentése H,

5  $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése –NHA, ahol A jelentése ( $1S,4R$ ) vagy ( $1R,4S$ ) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanoi-4-il-csoport,  
 $W$  nincs jelen,  
 $a \equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és  
 $Y$  jelentése halogénatom;  
vagy  
 $R^A$  jelentése formilesopori,  
 $R^B$  jelentése H,  
 $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése halogénatom,  
 $W$  nincs jelen,  
 $a \equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és  
 $Y$  jelentése halogénatom;

15 vagy  
 $R^A$  és  $R^B$  mindegyikének jelentése O,  
 $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése halogénatom,  
 $W$  nincs jelen,  
 $a \equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és  
 $Y$  jelentése halogénatom;

25 vagy  
 $R^A$  és  $R^B$  mindegyikének jelentése O,  
 $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése halogénatom,  
 $W$  jelentése H,  
 $a \equiv$  jelölés jelentése vegyériékkötés és  
 $Y$  jelentése oxocsoport.

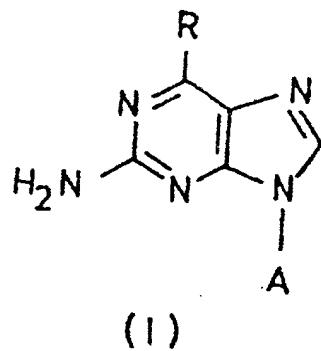
30 2. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó ( $1R,4S$ )-cisz-N-[4-klór-5-formamido-6-[(4-(hidroxi-metil)-2-ciklopentén-1-il)-amino]-2-pirimidinil]-izobutiramid, amely a megfelelő ( $1S,4R$ ) enantiomertől lényegében mentes.

3. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-formamido-2-pirimidinil)-izobutiramid.

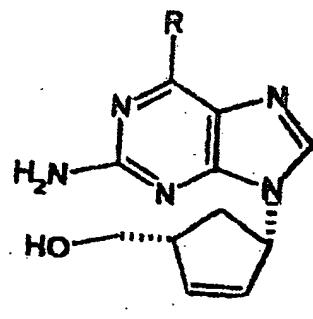
4. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4,6-diklór-5-nitro-2-pirimidinil)-izobutiramid.

5. Az 1. igénypont szerinti Q általános képletű vegyületek körébe tartozó N-(4-klór-1,6-dihidro-5-nitro-6-oxo-2-pirimidinil)-izobutiramid.

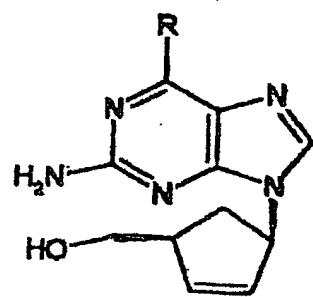
6. Eljárás a Q általános képletű enantiomer vegyületek azon körének előállítására, amelyben  
 $R^A$  jelentése formilesopori,  
 $R^B$  jelentése H,  
 $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése –NHA, ahol A jelentése ( $1S,4R$ ) vagy ( $1R,4S$ ) konfigurációjú 2-ciklopentén-1-metanoi-4-il-csoport,  
 $W$  nincs jelen,  
 $a \equiv$  jelölés jelentése kettős kötés és  
 $Y$  jelentése halogénatom,  
azzal jellemzve, hogy egy olyan Q általános képletű vegyületet, amelyben  
 $R^A$  jelentése formilesopori,  
 $R^B$  jelentése H,  
 $R^3$  jelentése izobutiroilcsoport,  
 $R^4$  jelentése halogénatom,



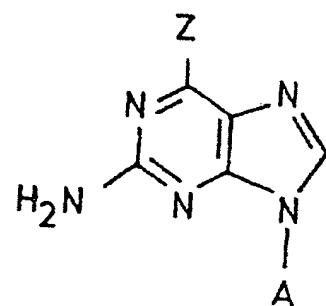
(I)



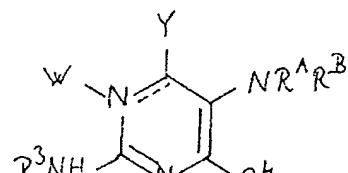
(IA)



(IB)



(II)



(Q)